

## Endometriose

*Enrico Emerim Moretto  
João Pedro Ferrari Souza  
Laura Penso Farenzena  
Luís Guilherme Crippa  
Mirela Tschiedel Pedrotti  
Laura Motta Bellan  
João Sabino Lahorgue da Cunha Filho*

Endometriose é uma condição ginecológica inflamatória e crônica, caracterizada pela presença de tecido que se assemelha ao endométrio fora da cavidade uterina, sobretudo em órgãos pélvicos e abdominais. Estima-se que, no mundo, 6 a 10% das mulheres em idade reprodutiva sejam afetadas pela doença, que é dependente das variações cíclicas de estrogênio e está comumente associada a manifestações como dor pélvica crônica, dispareunia, dismenorrea e infertilidade, assim como pode, em alguns casos, ser assintomática. A presença do endométrio ectópico em diferentes padrões de extensão e localização determina a classificação da endometriose em três fenótipos reconhecidamente diversos da doença, quais sejam, lesões peritoneais superficiais (SUP), endometriomas ovarianos (OMA) e endometriose profunda infiltrativa (DIE) (1, 2, 3, 4).

A prevalência mais elevada em mulheres jovens tem provável relação com mecanismos fisiopatológicos da doença e com fatores de risco associados a essa faixa etária, ainda que, antes de receberem o diagnóstico definitivo, muitas mulheres apresentem sintomas e conseqüente diminuição da qualidade de vida por anos. Nesse contexto, o conhecimento acerca da doença por parte dos profissionais de saúde é essencial para diminuir o impacto negativo no cotidiano e nas relações interpessoais de mulheres com endometriose (2).

## Etiologia

A etiologia da endometriose ainda não é compreendida em sua totalidade, principalmente considerando suas heterogêneas formas de apresentação, acometimento e evolução. Nesse sentido, as hipóteses consideradas para explicar a ocorrência da doença estão baseadas na teoria da menstruação retrógrada – que, por si só, não explica a ocorrência de todos os padrões de acometimento – com envolvimento de outros fatores, como ambiente metabólico favorável, transição epitélio-mesenquimal, desequilíbrios imunológicos e respostas inflamatórias exacerbadas, sobretudo em mulheres geneticamente suscetíveis que apresentem fatores de risco, como menarca precoce e ciclos menstruais curtos. Assim, trata-se de doença multifatorial com diversos fatores ambientais, genéticos, epigenéticos, hormonais, imunológicos e anatômicos predisponentes, sendo associados de forma complexa (1, 5, 6, 7).

## Epidemiologia

A determinação precisa sobre a incidência e a prevalência de endometriose na população geral é dificultada pelo fato de o diagnóstico definitivo ainda requerer visualização cirúrgica para ser estabelecido, limitando a parcela de mulheres que realmente chega à confirmação da doença. Em decorrência desse aspecto, o conhecimento sobre manifestações, fatores de risco e sobre a própria distribuição populacional é restrito aos dados de endometriose em mulheres diagnosticadas, sendo as características dos casos não diagnosticados desconhecidas. Em vista disso, é importante ressaltar que a compreensão atual da endometriose é enviesada pelas condições de acesso à saúde e à possibilidade de realizar o diagnóstico (8).

Assim, embora a real prevalência seja indeterminada, estima-se que cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva sejam afetadas, o que representaria aproximadamente 190 milhões de mulheres no mundo em estimativa de 2017 (8). No entanto, as estimativas de prevalência divergem amplamente de acordo com diferentes abordagens diagnósticas e amostras populacionais: entre mulheres assintomáticas, permanece em torno de 2 a 10%, enquanto varia de 5 a 50% em mulheres inférteis e de 5 a 21% entre

mulheres hospitalizadas devido à dor pélvica. Ainda, em relação a adolescentes sintomáticas, a prevalência é de cerca de 49% quando há presença de dor pélvica e de 75% quando a dor é irresponsiva a tratamento farmacológico (8, 9, 10).

## **Apresentação e manifestações clínicas**

A heterogeneidade de manifestações é característica intrínseca à apresentação da doença. Pode corresponder a três diferentes fenótipos: lesões peritoneais superficiais (SUP) e cistos ovarianos; massas de tecido endometrial ectópico com crescimento interno ao ovário (endometriomas - OMA); infiltrações, fenótipo mais severo (DIE), que usualmente causam lesões extrapélvicas que penetram profundamente ligamentos uterinos e órgãos no entorno do útero, bem como podem se estender até atingir bexiga, intestino e ureteres. Essas três variantes, que podem se desenvolver tanto por meio de um mesmo processo patológico quanto por mecanismos distintos, envolvem características histológicas comuns, como presença de células de origem endometrial, sinais de inflamação e sangramento crônico (2, 11).

A endometriose pode ser estadiada de acordo com a classificação da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM), que compreende a divisão da doença, a partir de um sistema de pontuação, em quatro possíveis estágios relacionados à localização, extensão e profundidade da doença nas estruturas pélvicas e adjacentes. Esta classificação não está relacionada à severidade da sintomatologia, ao prognóstico, à resposta ao tratamento ou à recorrência da doença. O estágio I (1-5 pontos) que indica doença mínima envolve pequenos pontos de adesões superficiais e isoladas. O estágio II (6-15 pontos) diz respeito à doença leve, com adesões superficiais e algumas profundas (até 5 mm). O estágio III (doença moderada, 16-40 pontos) inclui frequentemente a presença de endometrioma isolado ou com outras adesões, superficiais ou densas. O estágio IV indica doença severa (acima de 40 pontos), em que há, usualmente, a soma das manifestações anteriores com envolvimento de outras estruturas pélvicas e abdominais, causando dano tecidual significativo (5, 12).

A história natural da endometriose não é totalmente elucidada e pode, ainda, apresentar variação significativa no que tange ao fenótipo e ao acometimento dos implantes endometriais ectópicos, cuja evolução não se restringe a uma única via, podendo regredir, progredir ou estabilizar ao longo da vida (8). A sintomatologia associada à endometriose costuma se manifestar na adolescência e no início da vida adulta, mantendo um padrão cíclico de acordo com variações hormonais, uma vez que o crescimento do tecido endometrial é dependente de estrogênio. Assim, os implantes ectópicos cursam com maior injúria tecidual, reparação e inflamação durante cada início da fase folicular, contribuindo para angiogênese, neurogênese e progressão histológica para o desenvolvimento de fibrose e de adesões (2, 5).

Uma das manifestações mais comuns é a dor pélvica que, descrita como crônica, cíclica, progressiva e persistente, aumenta a probabilidade de ocorrer devido à endometriose. Há, possivelmente, correlação entre o tipo de dor e a localização das lesões endometriais, bem como entre a intensidade e a profundidade dessas lesões, sobretudo no fenótipo infiltrativo. O mecanismo possivelmente associado envolve características neuropáticas e inflamatórias, uma vez que a sensibilização nervosa central, que gera alteração no processamento da dor, é estimulada pela produção local de estradiol e de mediadores inflamatórios que induzem infiltração de células imunes, vascularização e nocicepção pronunciadas. A ocorrência de dismenorreia, dor cíclica muito prevalente entre as mulheres, advém da produção excessiva de prostaglandinas pelos implantes endometriais, gerando hipertonia e isquemia secundária (2, 9).

A infertilidade associada à endometriose tem diversos mecanismos envolvidos. A relação entre os diferentes fenótipos e a infertilidade ainda é incerta, mas a endometriose avançada relaciona-se a uma diminuição da reserva ovariana, redução da qualidade do embrião e de sua implantação. Ainda, sugere-se que um efeito tóxico sobre o espermatozóide e sobre a própria sobrevivência do embrião decorra da inflamação crônica do líquido peritoneal, com a presença de grande concentração de citocinas, fatores de crescimento, outros mediadores inflamatórios e células imunes ativadas. A disfunção imune, no entanto, não parece ser a única causa, permanecendo desconhecidas as interações com outros fatores, como restrição ao crescimento intrauterino, remodelamento vascular disfuncional (2, 3).

Outros mecanismos envolvem, ainda, alterações na expressão de genes, como BMP-6 e SMAD4 em pacientes com endometriose peritoneal, indicando possível disfunção das células da granulosa (*cumulus oophorus*), polimorfismos (23, 24, 25).

## Diagnóstico

Existem muitas dificuldades que permeiam o diagnóstico de endometriose, dentre as quais podemos destacar os sintomas inespecíficos e a estigmatização que impede discussões abertas sobre o assunto, a ausência de biomarcadores definitivos e a falta de conhecimento tanto do público geral quanto dos profissionais de saúde. Esses fatores contribuem para o fato de que a média de tempo entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico efetivo seja de sete anos (8).

Segundo consenso da European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) e da American Society for Reproductive Medicine (ASRM), o padrão-ouro para diagnóstico de endometriose é a laparoscopia com inspeção direta da cavidade e visualização dos implantes. A localização predominante das lesões é o espaço intra-abdominal, facilitando a identificação por meio desse procedimento e não necessitando de biópsia para confirmação histopatológica, pois há alta correlação entre achados laparoscópicos e histológicos (97%-99%) (12), sendo a comprovação histológica mediante biópsia desnecessária e custosa. Assim, de acordo com o protocolo clínico de diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde para endometriose, pacientes com peritônio visualmente normal podem ter o diagnóstico descartado (13).

Ainda que não seja considerado padrão-ouro, o diagnóstico clínico, quando realizado, envolve quatro etapas. A primeira é avaliar a presença de sintomas consistentes com endometriose, como dor pélvica constante ou com piora relacionada ao ciclo menstrual, dismenorreia, dispareunia profunda, disúria e disquezia cíclicas. A segunda diz respeito à investigação da história médica pregressa da paciente, procurando por fatores que indicariam maior possibilidade de endometriose, como dismenorreia na adolescência, dismenorreia refratária ao uso de anti-inflamatórios não-esteroides, infertilidade, dor pélvica crônica, laparoscopia diagnóstica prévia e histórico familiar positivo.

A terceira parte envolve o exame físico, que identifica possíveis sinais como lesões azuladas no fórnice posterior da vagina, nódulos e massas palpáveis na região abdominal, espessamento de áreas pélvicas importantes (correspondentes aos ligamentos útero-sacrais, ao tórus uterino e ao terço superior da parede posterior da vagina e à escavação retouterina), útero retrovertido e dor à mobilização pélvica. Um exame físico normal não descarta endometriose e deve-se optar por realizá-lo durante a menstruação, o que pode aumentar e melhorar a detecção dos achados (2, 14, 15)

A quarta etapa requer a solicitação de exames de imagem já que a ecografia transvaginal e a ressonância magnética têm alta sensibilidade e especificidade e, portanto, são recomendadas para a investigação de endometriomas e da endometriose infiltrativa profunda (DIE), sobretudo como teste pré-operatório (26). Porém, a endometriose superficial é pouco acessível a esses métodos. O nível de marcadores biológicos como CA 125, quando utilizado em associação com os níveis de prolactina permite o diagnóstico de endometriose peritoneal com sensibilidade de 77% e especificidade de 88% com um valor preditivo negativo alto (97%) (9, 27).

Em suma, a dor pélvica crônica, quando associada a outros sintomas clássicos da doença abordados na anamnese e identificados no exame físico, sugere endometriose. Quando esses achados são insuficientes para o diagnóstico definitivo, o ultrassom transvaginal deve ser utilizado, já que se trata de um exame amplamente disponível e de baixo custo. O diagnóstico clínico precoce da doença poderia evitar procedimentos invasivos, além de diminuir a dor, prevenir a infertilidade e mudar a trajetória e qualidade de vida das pacientes com endometriose.

## **Tratamento**

O tratamento deve ser multidisciplinar e a escolha do método deve levar em consideração a gravidade dos sintomas, a extensão e localização da doença, o desejo de gravidez, a idade da paciente, efeitos adversos dos medicamentos, taxas de complicações cirúrgicas, tratamentos prévios e custo. As principais linhas são a medicamentosa, a cirúrgica ou a combinação de ambas as intervenções (8).

O tratamento farmacológico pode ser não-hormonal, através de analgésicos e anti-inflamatórios não-esteroides ou hormonal com terapias combinadas. O foco principal do tratamento medicamentoso é evitar que se crie um ambiente propício ao crescimento e à manutenção dos implantes da endometriose.2 Todos os tratamentos hormonais reduzem a dor atribuída à endometriose, quando comparados ao placebo, e são igualmente efetivos quando comparados entre eles (16).

Nos casos de mulheres com infertilidade secundária à endometriose em estágios I e II, o tratamento cirúrgico, com cauterização dos focos, parece ser o mais indicado, já que, após a cauterização dos focos, poderá ocorrer a continuidade do tratamento da infertilidade sem a utilização de tratamento hormonal que causa a supressão de ovulação (13).

## Tratamento clínico

Anticoncepcionais combinados: retardam a progressão da doença. São utilizados como tratamento de primeira linha em mulheres que buscam medidas contraceptivas e que tenham sintomas leves e exame físico sugestivo de endometriose, pois têm poucos efeitos adversos e podem ser utilizado em longo prazo. Esse tratamento hormonal é efetivo para o alívio de sintomas, como a redução da dismenorreia e da dor pélvica crônica, além de demonstrar benefício na redução do volume dos endometriomas, mas não elimina as lesões endometrióticas (1, 3, 8).

Progestágenos: são a primeira escolha de tratamento para as mulheres que não desejam gestar e são eficazes no tratamento da dor relacionada à endometriose, com melhora de até 80% nos escores de dor. Os progestágenos de uso oral demonstraram benefício semelhante aos anticoncepcionais combinados nos desfechos dismenorreia, dor pélvica, dispareunia profunda e dor não menstrual. Em relação a efeitos adversos, houve mais sangramento de escape com progestágenos e mais ganho de peso com anticoncepcionais combinados. Os progestágenos podem ser usados como tratamento inicial da dor relacionada à endometriose, devido à efetividade e boa tolerância a longo prazo (17)

Análogos agonistas do GnRH: demonstraram resultados semelhantes aos anticoncepcionais em relação à melhora da dismenorrea, à diminuição da dispareunia e ao alívio de dor pélvica não específica. São a segunda linha de tratamento e diminuem substancialmente os níveis sistêmicos de estrogênio. Seu mecanismo de ação envolve feedback negativo na hipófise, gerando um hipogonadismo hipogonadotrófico; este leva à amenorrea e à anovulação, motivo pelo qual se tem o efeito terapêutico e inibitório, que é reversível. Tiveram eficácia semelhante ao danazol no alívio de dor, todavia com mais efeitos adversos. São exemplos de análogos do GnRH: Leuprorrelina, Gossereлина, Triptorrelina, Nafarelina. Todos apresentam eficácia e efetividade similares e, apesar do alto custo, têm indicação de uso na endometriose com sintomas moderados a graves em mulheres que não obtiveram melhora da dor com outros tratamentos (progestágenos, anticoncepcionais combinados e danazol). O uso de análogos do GnRH associado ao tratamento hormonal (progestágenos, estrogênios ou ambos) é denominado *add-back therapy* e tem por objetivo minimizar os efeitos adversos dos análogos do GnRH, como hipoestrogenismo (fogachos, sintomas vasomotores, secura vaginal, alteração de libido) e perda de massa óssea. Tal combinação demonstra melhor tolerabilidade quando há necessidade de uso de análogos de GnRH por período maior que 6 meses e melhor qualidade de vida em relação à monoterapia (18, 19).

Danazol: demonstrou ser capaz de reduzir dor pélvica, dor para evacuar e dor lombar em pacientes com endometriose, de maneira semelhante à medroxiprogesterona, com benefício mantido mesmo após 6 meses da descontinuação do tratamento. A comparação entre danazol e agonistas do GnRH não demonstrou diferença significativa entre os grupos na efetividade para alívio de dor ou dismenorrea, dispareunia e dor pélvica. O uso do danazol deve ser considerado em pacientes com dor leve à moderada pela efetividade demonstrada em torno de 90% no alívio da dor relacionada à endometriose. Deve-se utilizar a menor dose possível devido à possibilidade de eventos adversos, como alterações lipídicas, dano hepático, diminuição de volume das mamas, câimbras, aumento do apetite, ganho de peso, rouquidão, acne e edema (20).



## Tratamento cirúrgico

Indicado quando os sintomas são graves e recidivantes ao tratamento com contraceptivos orais combinados (primeira linha) ou progestágenos, em casos de endometriomas, de distorção da anatomia das estruturas pélvicas, de aderências, de obstrução do trato intestinal ou urinário e nas pacientes com infertilidade associada à endometriose. Os procedimentos são classificados em cirurgias conservadoras ou definitivas.

A cirurgia conservadora consiste na excisão dos focos de endometriose e remoção de aderências, com consequente restauração da anatomia pélvica. Ocorre significativa redução da dor em 6 meses nas pacientes submetidas à laparoscopia terapêutica (ablação dos implantes, lise de aderências e ablação do nervo uterossacro), que demonstra superioridade quando comparada à laparoscopia diagnóstica, pela importante diminuição da dor no período de 1 ano em até 90% das pacientes.

A cirurgia definitiva é histerectomia com ou sem ooforectomia, de acordo com a idade da paciente. A histerectomia com salpingooforectomia bilateral com excisão de todos os focos de endometriose mostrou taxas de cura de 90%, sendo indicada quando não há mais desejo de gestação e a doença é grave, com persistência de sintomas incapacitantes mesmo após terapia medicamentosa ou cirúrgica conservadora (17).

## Tratamento clínico-cirúrgico

O tratamento clínico pode ser feito antes ou depois da cirurgia. O uso de supressão hormonal prévia à cirurgia pode diminuir o tamanho dos implantes de endometriose; no entanto, não há evidência que essa estratégia diminua a extensão da dissecação cirúrgica, prolongue tempo sem dor, aumente taxas de fertilidade ou reduza as taxas de recorrência. Apesar de as evidências serem insuficientes, o uso de anticoncepcionais após a cirurgia conservadora parece indicar uma redução significativa da taxa de recorrência e maior taxa de remissão em relação à cirurgia apenas, com menos efeitos adversos em relação aos outros tratamentos hormonais (21, 22).

Entretanto, como as evidências são limitadas em relação ao benefício e há potencial para efeitos adversos, aconselha-se que o tratamento medicamentoso pós-cirúrgico seja recomendado apenas para pacientes que permaneçam sintomáticas; e as opções são as mesmas usadas para o tratamento da dor (com anticoncepcionais combinados ou progestágenos). O tempo de tratamento preconizado é de 3 a 6 meses para a maioria dos tratamentos disponíveis, e os benefícios esperados são a diminuição da dor e a regressão de nódulos endometrióticos.

## Considerações finais

A endometriose tem um grande impacto na qualidade de vida das pacientes, com implicações tanto nas atividades cotidianas, pela característica dos sintomas relacionados à dor, quanto no planejamento de vida futura, já que a doença está claramente associada à infertilidade, ainda que seu diagnóstico não seja necessariamente determinante para tal. Pela capacidade de interferir no bem-estar e nas relações pessoais da mulher, bem como de gerar custos ao sistema de saúde, essa condição deveria ser reconhecida como um problema de saúde pública.

As repercussões da endometriose podem, ainda, advir de um diagnóstico tardio, ocasionando a necessidade de intervenções mais invasivas e possivelmente evitáveis, ou até mesmo da ausência de um diagnóstico efetivo. Essa é, muitas vezes, a realidade devido à falta de conhecimento de profissionais de saúde, bem como da população geral, e à dificuldade de acesso a serviços de saúde especializados. Nesse sentido, é importante que as informações sobre endometriose sejam popularizadas entre comunidade e profissionais, e que se desenvolvam critérios clínicos e métodos diagnósticos não-invasivos mais acurados para possibilitar o diagnóstico definitivo da doença. Portanto, é necessária a ampliação do acesso ao diagnóstico para o melhor conhecimento dessa condição ginecológica, tanto em relação às suas características epidemiológicas, como a real prevalência, quanto às clínicas, o que se traduziria em uma melhor assistência médica às pacientes.

## Referências

1. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14(4):422-469. doi:10.1016/s0002-9378(15)30003-x
2. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):666-682. doi:10.1038/s41574-019-0245-z
3. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet.* 2004;364(9447):1789-1799. doi:10.1016/S0140-6736(04)17403-5
4. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: Epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update.* 2005;11(6):595-606. doi:10.1093/humupd/dmi029
5. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(1).doi:10.1038/s41572-018-0008-5
6. Zhang T, De Carolis C, Man GCW, Wang CC. The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: a literature update. *Autoimmun Rev.* 2018;17(10):945-955. doi:10.1016/j.autrev.2018.03.017
7. Nielsen NM, Jørgensen KT, Pedersen B V., Rostgaard K, Frisch M. The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome. *Hum Reprod.* 2011;26(6):1555-1559. doi:10.1093/humrep/der105
8. Missmer SA, Sc D. Review Article. Published online 2020. doi:10.1056/NEJMra1810764
9. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(4):354.e1-354.e12. doi:10.1016/j.ajog.2018.12.039
10. Shafir AL, Farland L V., Shah DK, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51(July):1-15.doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001
11. Serdar E. Bulun MD. Mechanism of Disease Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009;(360):268-279.
12. Nevalainen A. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Water Supply.* 1997;18(1-2):298-299. doi:10.5363/tits.21.6\_102
13. Ignacio J, Orso D. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Endometriose. 2016;(144).
14. Chapron C, Dubuisson J, Pansini V, Vieira M. Sufficient for Diagnosing and Locating Deeply Infiltrating Endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2002;9(2):115-119.
15. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. *Fertil Steril.* 1996;65(2):280-287. doi:10.1016/S0015-0282(16)58086-8.

16. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: An overview of Cochrane Reviews. *CochraneDatabaseSystRev*. 2014;2014(3). doi:10.1002/14651858.CD009590.pub2
17. Schenken R. Overview of the treatment of endometriosis. UpToDate; 2014. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-endometriosis>.
18. Prentice A, Deary A, Farquhar C, Smith S. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis: Commentary. *Obstet Gynecol*. 2011;117(3):727-728. doi:10.1097/AOG.0b013e31820cb0fd
19. Brown J, Pan A, Rj H. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis: Commentary. *Obstet Gynecol*. 2011;117(3):727-728. doi:10.1097/AOG.0b013e31820cb0fd
20. Telimaa S, Puolakka J, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. 1987;1:13-23.
21. Morgante G, Ditto A, La Marca A, De Leo V. Low-dose danazol after combined surgical and medical therapy reduces the incidence of pelvic pain in women with moderate and severe endometriosis. *Hum Reprod*. 1999;14(9):2371-2374. doi:10.1093/humrep/14.9.237
22. Wu L, Wu Q, Liu L. Oral contraceptive pills for endometriosis after conservative surgery: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(10):883-890. doi:10.3109/09513590.2013.81908
23. De Conto, E., Matte, U., & Cunha-Filho, J. S. (2020). BMP-6 and SMAD4 gene expression are altered in the cumulus cells from women with endometriosis-associated infertility. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. doi:10.1111/aogs.13931
24. De Conto, E., Matte, Ú., Bilibio, J. P., Genro, V. K., Souza, C. A., Leão, D. P., & Cunha-Filho, J. S. (2017). Endometriosis-associated infertility: GDF-9, AMH, and AMHR2 genes polymorphisms. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 34(12), 1667–1672. doi:10.1007/s10815-017-1026-z
25. Schmitz, C. R., de Souza, C. A. B., Genro, V. K., Matte, U., de Conto, E., & Cunha-Filho, J. S. (2015). LH (Trp8Arg/Ile15Thr), LHR (insLQ) and FSHR (Asn680Ser) polymorphisms genotypic prevalence in women with endometriosis and infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 32(6), 991–997. doi:10.1007/s10815-015-0477-3
26. Medeiros, L. R., Rosa, M. I., Silva, B. R., Reis, M. E., Simon, C. S., Dondossola, E. R., & da Cunha Filho, J. S. (2014). Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 291(3), 611–621. doi:10.1007/s00404-014-3470-7
27. Bilibio, J. P., Souza, C. A. B., Rodini, G. P., Andreoli, C. G., Genro, V. K., de Conto, E., & Cunha-Filho, J. S. L. (2014). Serum Prolactin and CA-125 Levels as Biomarkers of Peritoneal Endometriosis. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 78(1), 45–52. doi:10.1159/000362272